

Deep In



OSTEOARTICOLARE



Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines

.....

La gestione non chirurgica dell'osteoartrosi del ginocchio: confronto tra le linee guida OARSI ed ESCEO 2019

.....

Gli autori

Nigel K. Arden, Thomas A. Perry, Raveendhara R. Bannuru, Olivier Bruyère, Cyrus Cooper, Ida K. Haugen, Marc C. Hochberg, Timothy E. McAlindon, Ali Mobasher, Jean- Yves Reginster

.....

.....

Publicato in *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Jan;17(1):59-66.

Background



- ▶ L'osteartrosi (OA), come noto, è una **condizione cronica degenerativa della cartilagine articolare** che comporta rigidità articolare, dolore e limitazione funzionale, compromettendo la qualità della vita dei pazienti.
- ▶ La sua incidenza **aumenta con l'età e l'obesità** della popolazione e rappresenta un problema economico globale per gli elevati costi socio-sanitari associati.
- ▶ **Nel 2019 l'ESCEO** (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) **pubblicava delle linee guida specifiche per la gestione terapeutica della gonartrosi**, forma prevalente di OA che interessa l'articolazione del ginocchio, **introducendo raccomandazioni sulle opzioni di trattamento disponibili e aggiornando un algoritmo gerarchico di interventi selettivi sulla base della severità del quadro clinico del paziente e del suo profilo di rischio [1].**
- ▶ **In quello stesso anno**, a conclusione di un'ampia revisione delle evidenze disponibili, l'**OARSI** (Osteoarthritis Research Society International) **sviluppava le attuali linee guida paziente-specifiche per gonartrosi, coxartrosi** (forma di OA a carico dell'anca) **e poliartrosi [2].**

[1] Bruyère O, Honvo G, Veronese N *et al.* *An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO)*. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Dec;49(3):337-50.

[2] Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE *et al.* *OARSI guidelines for the nonsurgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis*. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019 Nov;27(11):1578-89.

Obiettivo dello studio



Fornire agli operatori sanitari una guida utile per addentrarsi nelle complessità della gestione non chirurgica dell'OA al ginocchio, alla luce delle analogie e delle differenze evidenziate nelle raccomandazioni e nell'algoritmo terapeutico formulati nel 2019 dalle società OARSI ed ESCEO.

Disegno dello studio 1/5



- ▶ **Entrambi i gruppi di lavoro**, riesaminando la letteratura disponibile sulla gestione terapeutica conservativa dell'OA, **hanno elaborato un algoritmo per guidare le decisioni cliniche sulla base del profilo del paziente e dei risultati ottenuti dai singoli interventi.**
- ▶ I metodi adottati dalle due società erano nel complesso simili; tuttavia, **differenze nella costituzione dei panel degli esperti, nelle strategie di ricerca bibliografica, nelle procedure di voto e nella regolazione delle raccomandazioni di trattamento hanno inciso sui risultati.**
- ▶ Analogie e differenze metodologiche sono riassunte in **Tabella 1**, mentre in **Figura 1** è riepilogato il dettaglio delle procedure di votazione utilizzate dai due gruppi di lavoro ESCEO e OARSI a confronto.

Disegno dello studio 2/5



Tabella 1. Confronto tra le metodologie applicate per sviluppare le raccomandazioni per la gestione non chirurgica della gonartrosi

Metodo	OARSI	ESCEO
Obiettivi	Eseguire una revisione aggiornata della letteratura, valutare i rischi e i benefici di 67 trattamenti non chirurgici per l'OA del ginocchio prestabiliti e sviluppare un algoritmo di trattamento per la gestione non chirurgica dell'OA del ginocchio	Eseguire una revisione aggiornata della letteratura, valutare l'efficacia di un gruppo selezionato di farmaci e sviluppare una serie di raccomandazioni terapeutiche per la gestione chirurgica e non chirurgica dell'OA del ginocchio in base al profilo del paziente
Panel	<p>Il gruppo di lavoro dell'OARSI era composto da specialisti in reumatologia, ortopedia, primary care, farmacologia, medicina dello sport, epidemiologia, medicina basata sulle evidenze, terapia fisica e riabilitazione, oltre ad alcuni rappresentanti dei pazienti</p> <p>Un gruppo formato da 6 esperti ha supervisionato il progetto; il panel chiamato a esprimere un giudizio nelle votazioni era composto da 13 membri e a 5 esperti è stata affidata la revisione della letteratura</p>	<p>Il gruppo di lavoro dell'ESCEO era composto da specialisti in reumatologia, terapia riabilitativa, ortopedia, epidemiologia, geriatria, farmacologia, prevenzione e salute pubblica ed economia sanitaria, oltre ad alcuni rappresentanti dei pazienti</p> <p>Il panel era composto da 18 membri e a 4 di essi è stata affidata la revisione della letteratura</p>
Revisione della letteratura	<p>Sono state condotte ricerche provenienti dai database di Medline, EMBASE, Cochrane, PubMed e Google Scholar e sono state prese in considerazione meta-analisi e revisioni sistematiche della letteratura</p> <p>Per valutare il livello di evidenza scientifica è stato utilizzato un sistema GRADE modificato; la ricerca bibliografica comprende la letteratura pubblicata fino a dicembre 2017 (senza data di inizio; la ricerca è stata aggiornata il 12 luglio 2018)</p> <p>Sono state usate le parole chiave (l'elenco non le include tutte) "osteoartrosi", "artrosi", "trial controllati randomizzati", "crossover", "trial clinici", "doppio cieco", "singolo cieco", "artroscopia" e "artroplastica"</p> <p>Sono state eseguite le meta-analisi dei manoscritti recensiti</p>	<p>Sono state condotte ricerche provenienti dai database di MedLine, EMBASE e Cochrane</p> <p>Per valutare il livello di evidenza scientifica è stato utilizzato il sistema GRADE</p> <p>La ricerca bibliografica comprende la letteratura considerata dalle precedenti linee guida (ovvero dal 2000 a febbraio 2014), più una nuova ricerca riguardante le pubblicazioni dal 2014 al 30 settembre 2018</p> <p>Le parole chiave utilizzate erano inerenti agli studi sull'OA; le esatte strategie di ricerca adottate non sono state pubblicate</p> <p>Non sono state eseguite meta-analisi</p>

continua

Disegno dello studio 3/5



segue

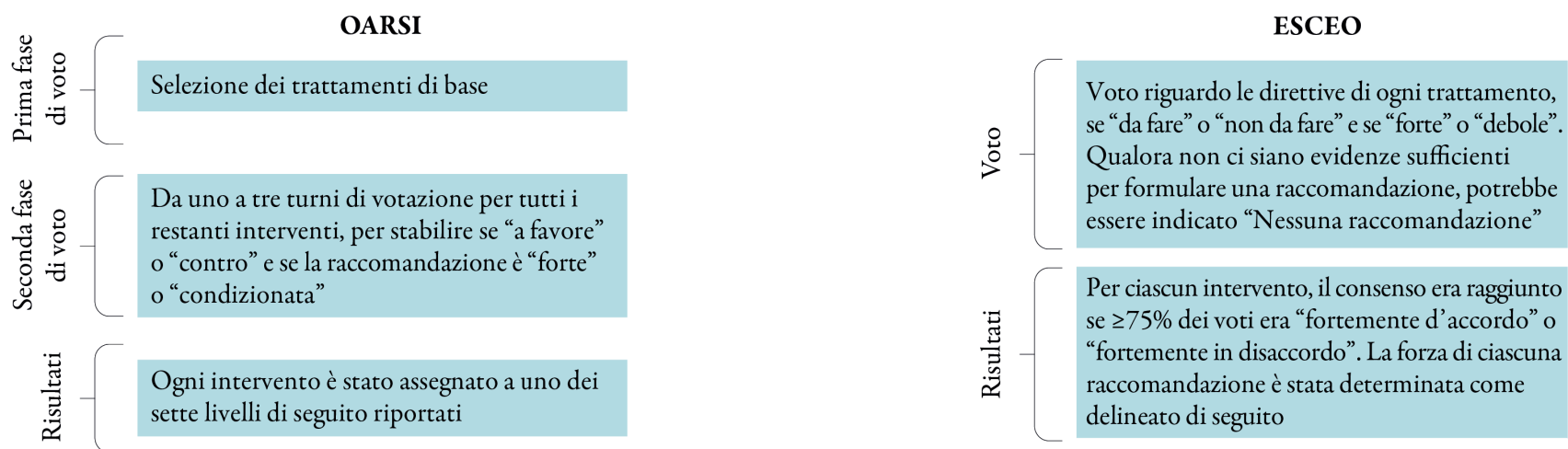
Metodo	OARSI	ESCEO
Procedure di votazione	<p>La votazione sulle raccomandazioni è stata effettuata online utilizzando un'applicazione che garantiva l'anonimato</p> <p>Nella fase 1 il voto riguardava la scelta dei trattamenti di base^a, selezionati da un elenco prestabilito</p> <p>La fase 2 consisteva in tre ulteriori turni di votazione</p>	<p>I voti sono stati inviati via e-mail in forma anonima; il numero dei turni di voto non è stato riportato</p>
Forza delle raccomandazioni	<p>La raccomandazione era considerata "forte" (se $\geq 75\%$ del panel votava a favore o contro) oppure "condizionata" (se il 26-74% del panel votava a favore o contro)</p> <p>I trattamenti di base^a hanno ricevuto raccomandazioni forti di default</p>	<p>Il consenso si considerava raggiunto se $\geq 75\%$ del panel votava "fortemente d'accordo" o "fortemente in disaccordo" in favore o contro una raccomandazione; la forza di una raccomandazione era "forte" se $\geq 75\%$ del panel l'aveva valutata come "forte"</p>

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; ESCEO: European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis; OA: osteoartrosi; OARSI: Osteoarthritis Research Society International. Note: ^a Sono definiti "trattamenti di base" quei trattamenti la cui applicazione è appropriata per la maggior parte dei pazienti nella quasi totalità degli scenari e il cui uso in combinazione con trattamenti di prima e seconda linea è ritenuto sicuro.

Disegno dello studio 4/5



Figura 1. Schema riepilogativo delle procedure di voto dei gruppi di lavoro ESCEO e OARSI. Lo schema illustra le procedure di votazione utilizzate dai due gruppi di lavoro ESCEO e OARSI per raggiungere il consenso sulle rispettive raccomandazioni per la gestione dell'osteoartrosi del ginocchio (OA). Il panel OARSI ha votato in due fasi. Nella prima fase, si è votato sull'inclusione o esclusione dei trattamenti di base (cioè i trattamenti appropriati in quasi tutti i pazienti e sicuri in combinazione con trattamenti di prima linea e seconda linea). La seconda fase ha comportato fino a tre turni di votazione sulla direzione e sulla forza di tutti gli interventi rimanenti. Tutti gli interventi sono stati assegnati a uno dei sette livelli, che ha determinato l'ordine di erogazione del trattamento e la forza delle raccomandazioni. Il panel ESCEO ha votato la direzione e la forza delle raccomandazioni proposte in un'unica fase di votazione. Tutti gli interventi hanno ricevuto una raccomandazione forte o debole.



continua

Disegno dello studio 5/5



segue

OARSI

Direttiva	Forza	Livello	Implicazioni
≥75% ha votato a favore	>50% hanno votato "forte"	1A	Trattamento di prima linea fortemente raccomandato (consenso alto)
≥75% ha votato a favore	>50% hanno votato "condizionata"	1B	Trattamento di prima linea raccomandato in modo condizionato (consenso alto)
60-74% ha votato a favore	Condizionata di default	2	Raccomandato in modo condizionato (consenso basso)
41-59% ha votato a favore o contro	Condizionata di default	3	Non raccomandato in modo condizionato (consenso basso)
60-74% ha votato contro	Condizionata di default	4B	Non raccomandato in modo condizionato (consenso moderato)
≥75% ha votato contro	>50% hanno votato "condizionata"	4A	Non raccomandato in modo condizionato (consenso alto)
≥75% ha votato contro	>50% hanno votato "forte"	5	Fortemente non raccomandato (consenso alto)

ESCEO

Direttiva	Forza	Livello	Implicazioni
≥75% ha votato "da fare"	≥75% ha votato "forte"	Raccomandazione forte	La maggior parte dei pazienti dovrebbe ricevere il trattamento
≥75% ha votato "da fare"	<75% ha votato "forte"	Raccomandazione debole	Valutare l'evidenza ed essere aperti a discuterne con il paziente. Tenere conto dei valori e delle preferenze del paziente

Risultati 1/7



Analogie

- ▶ Le linee guida OARSI ed ESCEO presentano diverse analogie (**Figura 2**); in particolare entrambe:
 1. raccomandano **educazione alla salute, esercizio e perdita di peso** come trattamenti di base;
 2. raccomandano l'uso di **FANS topici** nella gestione di prima linea della OA del ginocchio per la loro comprovata efficacia a fronte del basso rischio di tossicità gastrointestinale, cardiovascolare e renale;
 3. raccomandano come terapia di fase 2 i **FANS orali** in pazienti con sintomi persistenti di OA dopo l'uso dei trattamenti di prima linea, personalizzando la terapia in base al profilo di rischio individuale dei pazienti;
 4. **sconsigliano l'uso di integratori a base di glucosamina cloridrato, glucosamina solfato e/o condroitina solfato, di grado non farmaceutico.**

- ▶ **Relativamente al paracetamolo, le linee guida di entrambe le società si esprimono contro il suo ricorso a lungo termine;** tuttavia, se per l'OARSI il ricorso al paracetamolo è fortemente sconsigliato sia nel breve che nel lungo termine, nelle linee guida ESCEO è formulata una raccomandazione “debole” sul suo utilizzo a breve termine (**Tabella 2**).

Risultati 2/7



Analogie

- ▶ I FANS orali dovrebbero essere usati solo in modo intermittente, per il più breve periodo di tempo e alla più bassa dose possibile per controllare il dolore, a causa dei loro noti eventi avversi di natura cardiovascolare, epatica e renale. In particolare, **le linee guida di entrambe le società raccomandano l'uso di FANS orali non selettivi nei pazienti con normale funzione gastrointestinale, preferibilmente in associazione con un inibitore di pompa protonica (PPI) o, in alternativa, FANS inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 (COX-2).**
- ▶ **Per i pazienti con complicanze gastrointestinali, sono consigliati inibitori selettivi della COX-2 e FANS non selettivi in combinazione con un PPI**, con una preferenza verso il celecoxib suggerita da parte delle linee guida ESCEO.
- ▶ Entrambe le linee guida sono molto caute con **i pazienti ad aumentato rischio di eventi cardiovascolari: le ESCEO suggeriscono di limitare l'uso di inibitori della COX-2 a 30 giorni e dei FANS non selettivi a 7 giorni, mentre le OARSI sconsigliano l'uso di qualsiasi FANS orale in questo gruppo di pazienti.**
- ▶ Inoltre, **nelle linee guida OARSI i FANS non sono raccomandati per pazienti con fragilità**; le linee guida ESCEO non formulano una raccomandazione valutando questa comorbidità.
- ▶ Poiché l'età è un importante fattore di rischio sugli esiti avversi ai FANS, **le linee guida ESCEO raccomandano l'uso di FANS topici rispetto ai FANS orali nei pazienti di età superiore ai 75 anni e in quelli ad aumentato rischio renale.**

Risultati 3/7



Analogie

- ▶ Sia le linee guida OARSI che quelle ESCEO sono favorevoli alle iniezioni intra-articolari di corticosteroidi, intervento considerato più efficace nel breve (2–4 settimane) che nel lungo termine (≥ 6 settimane). Nello specifico, le linee guida ESCEO raccomandano l'uso di corticosteroidi intra-articolari in pazienti con dolore persistente dopo trattamenti di prima linea e FANS orali, suggerendo che questo approccio ha una maggiore efficacia in caso di dolore più severo, fattore che potrebbe essere predittivo della sua efficacia a breve termine. In analogia, le linee guida OARSI raccomandano l'uso di corticosteroidi intra-articolari nei pazienti in cui non si ottiene il sollievo dai sintomi con trattamenti di base, FANS topici e/o FANS non selettivi.
- ▶ Nelle linee guida di entrambe le società si consiglia la terapia intra-articolare con acido ialuronico (IAHA). Nelle linee guida OARSI, l'IAHA è condizionalmente raccomandato a tutti i pazienti in diverse fasi del trattamento a seconda dei profili di comorbidità. Per esempio, in pazienti con OA del ginocchio senza comorbidità, si raccomanda l'IAHA dopo la mancata risposta ai trattamenti di base, FANS topici e FANS orali (inclusi gli inibitori della COX-2). Le linee guida ESCEO raccomandano l'uso di IAHA nei pazienti con controindicazioni ai FANS o in quelli persistentemente sintomatici nonostante l'uso di FANS.

Risultati 4/7

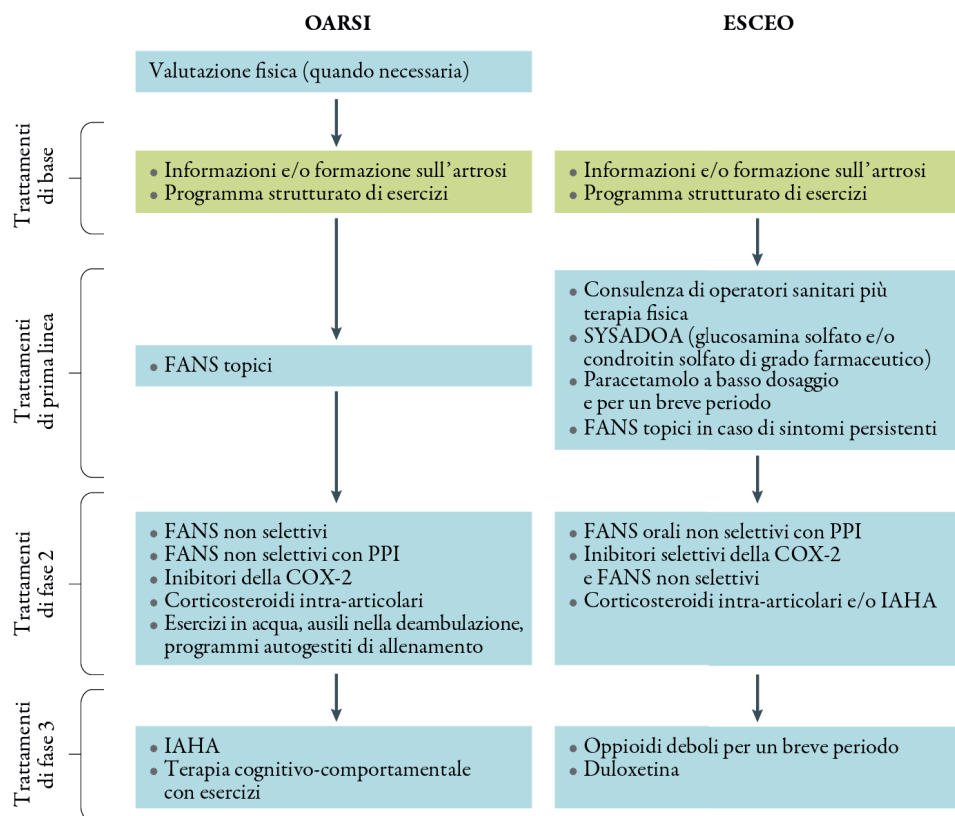


Figura 2. Algoritmi esemplificativi dei trattamenti ESCEO e OARSI per la gestione non chirurgica della gonartrosi nei pazienti senza comorbilità. In base alle raccomandazioni OARSI, una valutazione fisica viene eseguita, quando necessaria, prima di accedere all'algoritmo di trattamento. I trattamenti in fase 3 dell'algoritmo ESCEO rappresentano l'ultima opzione farmacologica prima dell'intervento chirurgico di sostituzione del ginocchio.

COX-2: ciclossigenasi 2; FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei; IAHA: acido ialuronico intra-articolare; PPI: inibitore di pompa protonica; SYSADOA: farmaci sintomatici ad azione lenta per l'osteoartrosi.

Risultati 5/7



Differenze

- ▶ La **Tabella 2** schematizza le principali differenze tra le raccomandazioni ESCEO e OARSI.
- ▶ Le linee guida di **entrambe** le società raccomandano l'impiego di **FANS topici tra i trattamenti di prima linea**, anche se per l'ESCEO il loro ricorso è indicato in caso di persistenza dei sintomi ed è subordinato alla terapia di fondo che include:
 1. una **terapia fisica preliminare**;
 2. una **terapia cronica con SYSADOA di grado farmaceutico** (glucosamina e, in alternativa, condroitina solfato da prescrizione, entrambe fortemente raccomandate);
 3. un **breve periodo di analgesia** (< 3 giorni) **con paracetamolo**, a dosaggi non superiori a 3 g/die.
- ▶ Le linee guida **ESCEO formulano raccomandazioni deboli** esclusivamente **sull'impiego di SYSA-DOA di grado non farmaceutico**, tra cui gli insaponificabili di soia e avocado (ASU), la diacereina e le associazioni di glucosamina e condroitina.
- ▶ Diversamente, **le linee guida OARSI si esprimono indistintamente** sulle varie tipologie di preparazioni disponibili, **generalizzando sui SYSADOA attraverso una raccomandazione fortemente contraria al loro impiego**, estesa anche ai prodotti di grado farmaceutico per mancanza di efficacia o bassa qualità di evidenza con alto rischio di *bias* delle prove provenienti dalla medesima letteratura analizzata.

Risultati 6/7



Tabella 2. Differenze tra le raccomandazioni ESCEO e OARSI nella gestione non chirurgica della gonartrosi

Livello o fase	Interventi terapeutici	OARSI	ESCEO
Trattamenti di prima linea	FANS topici	Raccomanda l'uso dei FANS come prima linea di intervento farmacologico	Raccomanda l'uso dei FANS dopo un breve periodo di analgesia con paracetamolo (acetaminofene), SYSADOA e terapia fisica
	Paracetamolo	Raccomanda in modo condizionato di non ricorrere al paracetamolo, sia nel breve che nel lungo termine	Raccomanda l'uso di paracetamolo a breve termine (dosi ≤ 3 g/die) e ne sconsiglia fortemente l'uso a lungo termine
	SYSADOA	Raccomanda fortemente di non utilizzare alcuna formulazione di glucosamina e condroitina (incluse quelle di grado farmaceutico)	Raccomanda l'uso di glucosamina solfato e condroitina solfato di grado farmaceutico
Trattamenti per pazienti con sintomi persistenti	Oppioidi	Raccomanda fortemente di non utilizzare oppioidi orali e transdermici	Raccomanda l'uso per brevi periodi di oppioidi deboli come il tramadolo

ESCEO: European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis; OA: osteoartrosi; OARSI: Osteoarthritis Research Society International; SYSADOA: farmaci sintomatici ad azione lenta per l'osteoartrosi.

Risultati 7/7



Differenze

- ▶ Come ultimo tentativo farmacologico di controllo dei sintomi prima del ricorso alla chirurgia, le linee guida ESCEO raccomandano gli **oppioidi deboli** (come il tramadolo), efficaci nell'alleviare il dolore e nel procurare dei piccoli miglioramenti nella funzione, **da assumere solo per brevi periodi di tempo a causa degli eventi avversi associati**, che includono sonnolenza, vertigini, nausea, costipazione e aumento del rischio di cadute (soprattutto nei pazienti anziani).
- ▶ In alternativa all'uso a breve termine degli oppioidi deboli, le linee guida ESCEO raccomandano la **duloxetina**, un inibitore della ricaptazione della serotonina-norepinefrina, in particolare nei **pazienti con sensibilizzazione centrale**, nonostante un aumento del rischio di eventi avversi tra cui vertigini e cadute.
- ▶ Diversamente, le linee guida OARSI esprimono una **raccomandazione contraria all'uso di oppioidi a causa del loro sfavorevole profilo di rischio-beneficio** e raccomandano la duloxetina esclusivamente nei pazienti con gonartrosi e dolore diffuso e/o in quelli depressi.

Discussione e conclusioni 1/3



- ▶ Le linee guida di entrambe le società forniscono algoritmi terapeutici sulla gestione progressiva della gonartrosi piuttosto simili, sebbene esistano alcune differenze, in particolare nell'ordinamento gerarchico dei trattamenti. Sia le linee guida OARSI che quelle ESCEO seguono **un approccio terapeutico che consente di “personalizzare” il trattamento in funzione delle caratteristiche individuali del paziente. Le raccomandazioni OARSI sono personalizzate per gruppi con particolari comorbidità**, compresi quelli a maggior rischio di complicanze gastrointestinali o cardiovascolari, i pazienti fragili e quelli con dolore diffuso e/o depressione. **Le raccomandazioni ESCEO sono personalizzate in base a valutazioni di rischio gastrointestinale, cardiovascolare, epatico e renale e per fasce di età specifiche.**
- ▶ L'età non è a rigore considerato come fattore di personalizzazione del trattamento in nessuna delle due linee guida; tuttavia, è probabile che possa essere in parte stata considerata nella valutazione delle comorbidità.

Discussione e conclusioni 2/3



- ▶ Come anticipato, **le linee guida ESCEO raccomandano l'impiego di glucosamina e condroitina solfato di grado farmaceutico nella terapia di prima linea**, prima del ricorso ai FANS topici, indicati nei pazienti persistentemente sintomatici. **Le raccomandazioni OARSI, invece, sono fortemente contrarie all'impiego dei SYSADOA**, incluse le preparazioni di grado farmaceutico, e **considerano i FANS topici come trattamento di prima linea**. Tale giudizio conflittuale è molto probabilmente imputabile alle differenze di interpretazione della qualità delle prove e attribuibile alla sintesi delle evidenze da parte delle commissioni di esperti.
- ▶ Bisogna tenere conto del fatto che le raccomandazioni OARSI risentono di una **influenza "americano-centrica"** (data la provenienza degli autori) e ad oggi **in Nord America non sono disponibili SYSADOA di grado farmaceutico**, ma soltanto *food supplements*.
- ▶ Inoltre, nelle sole linee guida OARSI 2019 i SYSADOA non vengono esplicitamente menzionati, se non nelle *Supplementary Tables*, dove si può ritrovare una **raccomandazione "conditionally against"** (senza distinzione tra nutraceutici e farmaci) piuttosto che una fortemente contraria al loro utilizzo, come indicato nella pubblicazione. Anche le linee guida OARSI del 2014, peraltro, si limitavano a definire gli **effetti della condroitina "uncertain"**.
- ▶ In ultimo, bisogna considerare la **letteratura disponibile al momento della stesura delle due linee guida**, in cui non erano disponibili le recenti review a supporto dell'efficacia e sicurezza del condroitin solfato di grado farmaceutico [3].

[3] Reginster JY, Veronese N. *Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmaco-economic aspects in osteoarthritis treatment*. Aging Clin Exp Res. 2021 Jan;33(1):37-47.

Discussione e conclusioni 3/3



- ▶ Infine, per le linee guida di entrambe le società è **sconsigliato il ricorso a lungo termine al paracetamolo a causa della bassa efficacia e del profilo di sicurezza**; tuttavia, le linee guida ESCEO prevedono ancora l'uso a breve termine di dosi inferiori a 3 g/die, sebbene in assenza di evidenze a supporto del suo impiego come “analgesico di salvataggio”, commentando che si tratta di un uso “tradizionale”.
- ▶ Nonostante vengano valutati dati simili, i gruppi di lavoro hanno prodotto raccomandazioni non sempre sovrapponibili, che possono essere in parte spiegate dalle differenze metodologiche.
- ▶ **Sarebbe pertanto auspicabile raggiungere una maggiore armonizzazione dei metodi per formulare in futuro linee guida unificate e riconosciute dalle principali società scientifiche**, incoraggiando una maggiore collaborazione tra le organizzazioni internazionali.

